



TITLE:

オキシムおよびその0-アルキル誘導体のリチウム・アルミナム・ハイドライド還元によるアチリジン生成反応の研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

高野, 良宏

CITATION:

高野, 良宏. オキシムおよびその0-アルキル誘導体のリチウム・アルミナム・ハイドライド還元によるアチリジン生成反応の研究. 京都大学, 1970, 薬学博士

ISSUE DATE:

1970-11-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213530>

RIGHT:

氏 名	高 野 良 宏
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 86 号
学位授与の日付	昭 和 45 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	オキシムおよびそのO-アルキル誘導体のリチウム・アルミ ナム・ハイドライド還元によるアチリジン生成反応の研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

一般にケトオキシムをリチウム・アルミナム・ハイドライド(LAH)で還元すると、対応する一級アミンが得られる。著者は生物活性を有するアミン誘導体合成の途上, dibenzobicyclo [2.2.2] octadienone oxime (1) をテトラヒドロフラン(THF)中LAH還元したところ、主に得られる塩基性物質はアチリジン(2)であることを認めた。このようなケトオキシムのLAH還元によるアチリジン生成反応、極めて簡単、かつLAH試薬の緩和な反応性と相まってアチリジン合成の有用な新しい反応と考えられ、この反応の特異性から化学的にも興味を持たれた。このような観点からケトオキシムとそのO-アルキル誘導体について、合成ならびに機構の両面からこの反応の究明を企てた。

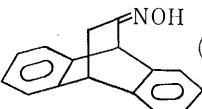
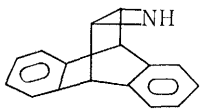
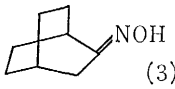
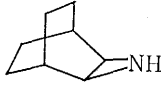
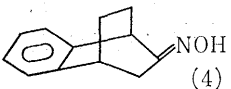
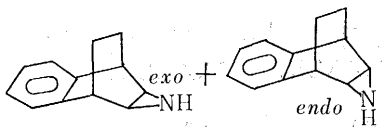
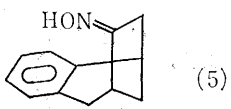
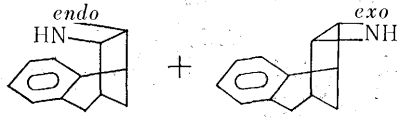
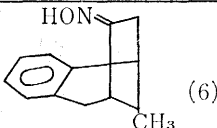
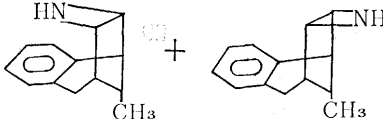
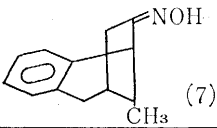
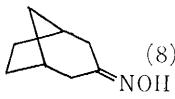
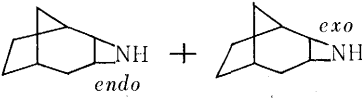
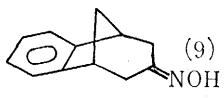
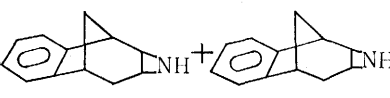
1. Bicyclo-octanone oxime の LAH 還元によるアチリジンの生成

種々の bicyclo-octanone oxime 類を THF 中 LAH で還元すると、殆んど全ての場合、それぞれ対応するアチリジンが得られることを明らかにした。例えば、Table に示したごとく, dibenzobicyclo— [2.2.2] octadienone oxime (1) や bicyclo [2.2.2] octanone oxime (3) からは対応するアチリジン一種が得られる。他方 benzobicyclo [2.2.2] octenone oxime (4), 3,4-benzobicyclo [3.2.1] octenone oxime 類 (5)・(6)・(7) や bicyclo [3.2.1] octan-3-one oxime (8) およびその benzo-homolog (9) の場合には *exo* と *endo* の二種のアチリジンが得られることを明らかにした。

2. Oxime の立体配置とアチリジン生成反応

3,4-benzobicyclo [3.2.1] octenone の骨格を有する oxime (5)・(6)・(7) の *syn* 体と *anti* 体を分離し、それぞれ LAH 還元を検討 (Table 参照) し、*anti* 体からよりも *syn* 体からのアチリジン生成が優先することを明らかにした。また *syn* および *anti* 体の存在しない bicyclo [3.2.1] octan-3-one oxime 類 (8) (9) からは予想通り極めて高収量でアチリジンが得られた。

なお oxime (8) と (9), oxime (6) と (7) それぞれ *syn* 体の LAH 還元と比較などから、アチリジン生成反応に及ぼすベンゼン環の効果は、全く認められないとは云えないが, aralkyl alkyl keto-

ケトオキシム	アチリジン	収率
 (1)	 (2)	34%
 (3)		3 %
 (4)		50%
 (5)		33% ^a (6%) ^b
 (6)		54% ^a (13%) ^b
 (7)	" + "	59% ^a
 (8)		75%
 (9)		92%
a) 純 <i>syn</i> -オキシム (オキシムのOH基がbridge methylene側を向いているもの) から収率 b) 純 <i>anti</i> -オキシムからの収率		

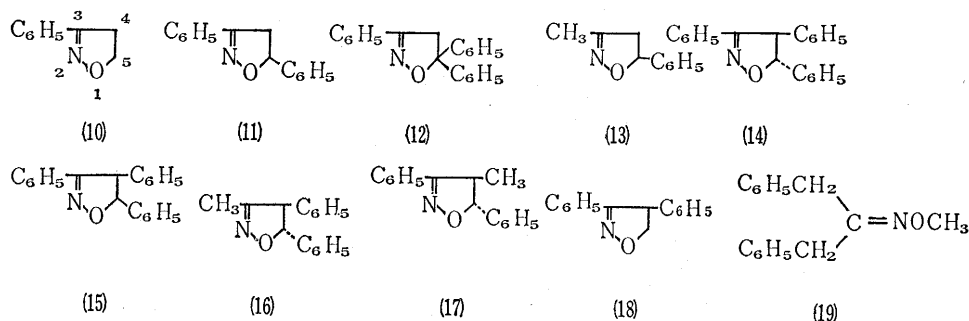
oxime の場合ほど顕著ではないことも明らかになった。

3. 2-Isoxazoline LAH 還元

オキシムは反応に際しその立体配置 *syn-anti* の平衡が考えられる。他方ある種の ketoxime O-methylether は LAH によりアチリジンに導かれる。従って分子内に oxime O-alkylether の構造を持ちその立体配置が一定方向に固定され、オキシムにおけるが如き平衡の考えられない 2-isoxazoline の LAH 還元は、アチリジンの生成が期待されると共に生成機構の解明に手がかりを与えるものとして興味深い。この観点から 2-isoxazoline (10) ~ (18) を THF 中 LAH と反応せしめると予想通り対応するアチリジ

ンの得られることを明らかにした。

この際 C₃, C₄, C₅ 位の置換基の相異によりアチリジンの収量に可成りの差が認められた。とくに C₄ 位の置換基がアチリジン生成に著しく影響することが示された。すなわち C₄ 位に CH₃ 基が存在する (17) ではアチリジンの生成は低収量であったが (14) (15) (16) (18) における如く phenyl 基が存在すれば反応は極めて早くかつアチリジンの収量は殆んど定量的であった。このように, 1,3-dipolar addition により比較的容易に合成される 2-isoxazoline は THF 中 LAH と扱うと, アチリジンに変換されると云う新しい知見を明らかにすることが出来た。

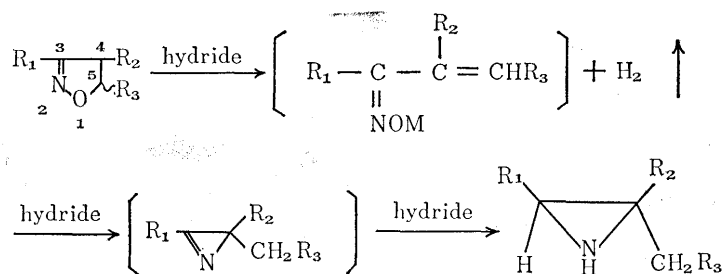


次に 2-isoxazoline (10) (14) およびそれと関連して dibenzylketoxime O-methyl ether (19) の LAH 反応の動力学的検討を行なった。いずれも 1 モルの H₂ ガスを徐々に発生しながら反応は進行し、反応の速さは LAH の初濃度に左右されるなど両者間に parallel な結果を認めた。また発生 H₂ ガス、原料および生成アチリジンそれぞれの時間変化を追跡した結果、H₂ ガス発生が本反応の律速段階であることを明らかにした。還元に使われる hydride (H₂ ガス発生に消費される 1 当量は除く) は O-methylether が 1 当量であるのに対し 2-isoxazoline では 2 当量であった。2-isoxazoline で還元に使われる 2 ケの hydride は (11) (12) (14) のリチウム・アルミニウム・デウテリド (LAD) 還元の結果から C₃, C₅ 位を attack することが判った。

2-isoxazoline, dibenzylketoxime およびその O-methyl ether 三者の反応は動力学的にも極めて類似し、更にこれらが Neber 型の反応のように理解されることから、アチリンがその中間体であろうと考えられる。さらに 2-isoxazoline (17) の LAH 還元で不飽和 ケトオキシムが単離された。他方種々の不飽和ケトオキシムは LAH (或いは LAD) によりアチリジンを与えるが、これと同じアチリジンが対応する 2-isoxazoline より容易に収量よく導かれることを認めた。従ってこのような不飽和 オキシムもまた中間体であろうと考えられる。

以上の考察から、次に示すような反応機構が推定される、この機構は 2-isoxazoline から、いかなる場合も hydroxyaziridine は得られないこと、また C_{4,5} 位に二重結合がすでに導入されている isoxazole では定量的に原料が回収されることから支持される。

以上により LAH 還元でオキシムおよび 2-isoxazoline は恐らくアチリン中間体をへてアチリジンに導かれる。アチリジン誘導体の合成法として Neber 型反応, Gabriel-Wenker 反応, triazoline の pyrolysis あるいは photolysis, anil または alkene に対するそれぞれ carbene, nitrene の附加反応などが知



られているが、これに比べて、本法はただ単にオキシムあるいはその誘導体を LAH 還元すると云う極めて簡便な方法であつて価値あるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文はケトオキシムのリチウムアルミニウムヒドライド (LAH) 還元によるアチリジンの生成反応およびその反応機構に関する研究である。

一般にケトオキシムは LAH 還元で対応する一級アミンを生成することが知られているが、著者はある場合には主に得られる塩基性物質はアチリジンであることを認めた。この反応はアチリジンの合成反応として興味あるものであり、ケトオキシムとその O-アルキル誘導体について、合成反応ならびに反応機構の両面から究明した。すなわち、オキシムの立体配置とアチリジン生成の関係、2-イソオキサツオリン誘導体について置換基の種類とその位置によるアチリジン生成に及ぼす影響を検討し、さらにこの反応の動力学的検討も行なつた。これらの結果から中間体としてアチリンの生成を推定し、それを裏付ける他の証拠をも提出した。

本合成法は従来のアチリジン合成法に比べると単にオキシムあるいはその誘導体の LAH 還元というきわめて簡単な方法で、反応条件の緩和なことから相俟つて、含窒素環状化合物の合成化学上注目し価値するのである。

よつて、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。